

INFORME DE LA REUNIÓN ANUAL ASCO 2011 ASPECTOS CLÍNICOS

Astrid L. Margossian

INTRODUCCIÓN

Muchas gracias a la Sociedad Argentina de Mastología por haberme convocado a informar sobre el congreso ASCO 2011, desde el punto de vista clínico oncológico. Es un Congreso enfocado a oncólogos clínicos, con novedades sobre toda la oncología.

Tuvo más de 30.000 asistentes en 2011, 25.800 médicos, aunque se prevé que la concurrencia esté descendiendo año a año y tal vez por ello está cambiando constantemente su organización para que las sesiones sean más atractivas.

Hubo casi 4.500 *abstracts* presentados, más de 1.000 sobre cáncer de mama y casi el 60% del los contenidos del Congreso incluyen mama.

¿Cómo se organizan las sesiones educativas?

Además de terapia neoadyuvante de cáncer de mama HER2 positivo, cáncer de mama triple negativo, se habló de las nuevas técnicas de imágenes para *screening* y prevención en cáncer de mama y pulmón, los test genéticos de los que voy a hablar algunas palabras, de los inhibidores de la PARP para tumores triple negativos, drogas bastante novedosas. También del proyecto genoma humano, de células madre, de biomarcadores, se habló de todo un poco, es muy largo, es todo interesante y es imposible asistir a todo, ni siquiera es posible verlo todo en *virtual meeting* desde casa, sistema con el cual uno tiene acceso a las conferencias, videos y diapositivas en su computadora.

Sesiones de mama

(presentación oral, *abstracts* y pósters):

- Cáncer de mama estrógeno positivo u hormonodependiente y tumores HER2 positivos.
- Cáncer de mama triple negativo, citotóxicos y terapia local.

Este año agregó una nueva categoría en temas a presentar, ensayos clínicos en curso. Todavía no tienen resultados, pero lo hacen para la discusión de diseños de protocolos, si los resultados van a ser realmente válidos o no de acuerdo a cómo está diseñado el protocolo. Y para reclutamiento de investigadores, si están en una etapa agresiva de reclutamiento en estos protocolos.

CÁNCER DE MAMA ESTRÓGENO POSITIVO U HORMONODEPENDIENTE Y TUMORES HER2 POSITIVOS

El Dr. Steven Johnston hizo el *highlights of the day* de la sesión de mama ER positivo y HER2 positivo.

Se refirió al estudio de MAP.3, sobre quimioprevención con exemestano, el estudio presentado con más impacto para cáncer de mama, a tres *abstracts* juntos sobre *dual targeting* o bloqueo dual, que es cómo tratar tumores HER2+ con dos drogas biológicas anti-HER2 combinadas. Unas palabras sobre un trabajo sobre metástasis en cerebro, sobre factores de predicción como el Ki67 y los factores de expresión y qué es lo que hay actualmente en tema de signatura

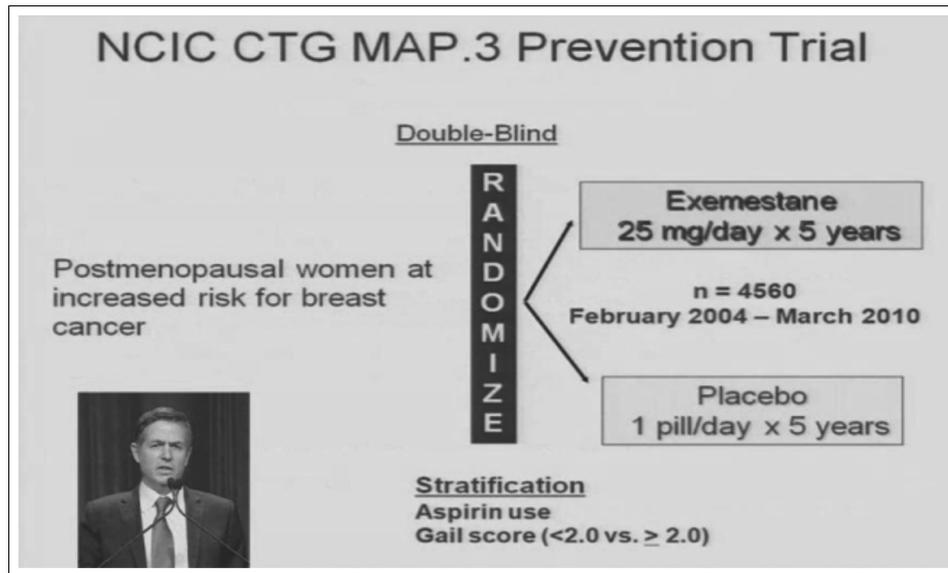


Figura 1. Estudio MAP.3. Dr. Paul Goss.
Exemestano para la prevención del cáncer de mama de mujeres en premenopausia.

genética.

ESTUDIO MAP.3

Presentado por Dr. Paul Goss

Este trabajo fue el más comentado, el primero de la sesión oral y muy esperado por todos.

El día anterior a la presentación oficial en ASCO salió el artículo completo publicado en *New England Journal of Medicine*, algo fuera de lo común y muy conveniente, con lo cual, hasta los discutiadores tuvieron que cambiar lo que habían preparado por la data adicional (Figura 1).

Diseño del estudio

Un ensayo fase III, multicéntrico, placebo control, doble ciego, de uso de exemestano en prevención para cáncer de mama en mujeres en posmenopausia con un alto riesgo. Dos ramas *randomizadas*: una con exemestano 25 mg por día por 5 años y la otra con placebo.

Originariamente iba a haber una tercer rama con celecoxib; cuando se retiró esta rama, se decidió una estratificación con el uso de la aspiri-

na y con el score de Gail para analizar los resultados.

Objetivo primario

Bajar la incidencia del cáncer de mama invasivo comparando el exemestano *versus* el placebo.

Objetivos secundarios

Reducción de incidencia de carcinoma in situ, la reducción de la incidencia de lesiones precursoras como hiperplasias atípicas o carcinoma lobulillar in situ. Evaluar los efectos adversos de las drogas como el exemestano y medir la calidad de vida, que ellos la miden de dos maneras, en lo que llaman *health related*, o sea relacionado a la salud en general, y la calidad de vida relacionada a la menopausia.

Resultados

En la rama con exemestano hubo una reducción importante de los tumores, 7 tumores

Type of events	Exemestane		Placebo		HR (95% CI)	P-value
	No. events	Annual Incidence rate (%)	No. events	Annual Incidence rate (%)		
All invasive breast cancer	11	0.19	32	0.55	0.35 (0.18, 0.70)	0.002
ER +	7	0.12	27	0.46	0.27 (0.12, 0.60)	0.0008
ER -	4	0.07	5	0.09	0.80 (0.21, 2.98)	0.74
PgR+	5	0.09	20	0.34	0.26 (0.10, 0.69)	0.004
PgR-	6	0.10	12	0.20	0.50 (0.19, 1.33)	0.16
Her2/neu +	0	0.00	6	0.10	NE	NE
Her2/neu -	10	0.17	26	0.44	0.40 (0.19, 0.82)	0.01

Figura 2. Estudio MAP.3.

Incidenia de cáncer de mama invasivo y subtipos tumorales.

(grupo con exemestano) versus 27 tumores (placebo). Hubo una reducción no sólo de los tumores receptores positivos, sino que también hubo una reducción de los tumores ER negativos, reduciendo la incidencia general de cáncer invasivo. No tuvieron ningún cáncer HER2 positivo en el grupo de exemestano, hecho que nadie lo puede explicar. No saben si esto es real o simplemente fue suerte, pero en el grupo control hubo 6 cánceres HER2 positivos (Figura 2).

Toxicidades

Por cada rama, no reportan toxicidades importantes cardiovascular, fracturas, osteoporosis u otras malignidades, los discutiadores remarcan que las tasas de osteoporosis son bastante bajas y preguntan, ¿cómo diagnosticaron la osteoporosis? No se indicaba densitometría ósea de rutina a las pacientes, sí una de base, pero se considera *under reported* o *self reported*, por debajo del reporte que se esperaba de osteoporosis, y además es la paciente la que la declaraba, no la densitometría (Figura 3).

Con respecto a la calidad de vida, no hubo

grandes diferencias. Hacen un resumen del nivel cognitivo, de depresión, de funcionamiento general, físico y de los dolores generales del cuerpo, en donde sí ven que a nivel dolores articulares o dolores corporales, hay un poco de exceso en la rama de exemestano con respecto a la rama de placebo.

Conclusiones

Redujo la incidencia de cáncer de mama invasivo en un 65%, redujo también la incidencia de carcinomas in situ y de lesiones precursoras, y no se vieron toxicidades serias en los 3 años, con un cambio mínimo en la calidad de vida.

Discusión

Dr. Andrea Decensi

- Falta una buena definición de mujeres de alto riesgo.
- Falta de un comparador activo, por ejemplo una rama con raloxifeno para poder determinar cuál era la mejor estrategia (inhibidores de aromatasa o SERMS).

Secondary endpoint toxicities by treatment arm			
24.5% on exe and 24.1% on placebo received bisphosphonates during the trial			
	EXEMESTANO	PLACEBO	
Cardiovascular Disease	106 (4.7%)	111 (4.9%)	0.39
Clinical skeletal fractures	149 (6.7%)	143 (6.4%)	0.72
Osteoporosis <small>Self-reported (under-reported?)</small>	37 (1.7%)	30 (1.3%)	0.39
Other malignancies	43 (1.9%)	38 (1.7%)	0.58
Osteoporosis at baseline	303 (13.3%)	293 (12.9%)	

Figura 3. Toxicidades por rama de tratamiento.

- Falta de seguimiento sistemático por la osteoporosis con densitometría ósea (DEXA).
- Inmadurez del estudio, en tiempo, hay sólo 38 cánceres invasivos para el análisis final, 3 años de reclutamiento y 1,2 años de seguimiento. Técnicamente lo consideran bastante bien, pero hay dudas sobre el significado clínico de esto y el seguimiento es un poco corto para la seguridad y la determinación del riesgo-beneficio.

El Dr. Decensi recalca algunos conceptos para recordar.

- El objetivo principal de un estudio de prevención es evitar el trauma del diagnóstico de cáncer.
- El objetivo de un estudio de tratamiento adyuvante es la reducción de la mortalidad por la erradicación de micrometástasis.
- En quimioprevención el objetivo principal es la incidencia y no la mortalidad.

¿Cuáles podrían ser biomarcadores para poder medir la eficacia? En los trabajos con tamo-

xifeno uno de los parámetros fue la reducción de la densidad en la mamografía correlacionado a la reducción de riesgo (Figura 4).

Concluye que si tuviéramos que armar un nuevo estándar para la prevención en pacientes de alto riesgo seguiríamos pensando en tamoxifeno en pacientes en premenopausia, en exemestano o raloxifeno para pacientes en posmenopausia. Hace un comentario con respecto a la patente de exemestano que está por vencer y quién va a ser el encargado de pedir la autorización.

Por ejemplo: tamoxifeno tiene aprobación de la FDA en Estados Unidos; fuera de EE.UU. y Canadá, en otros países no tiene. ¿Qué va a pasar con este tipo de droga, la vamos a poder usar sin aprobación específica para prevención?

Editorial

En el editorial que saca el New England Journal of Medicine con respecto a la presentación del MAP.3, escribe la Dra. Nancy Davidson (ex presidenta de ASCO) y el Dr. Kensler: "el

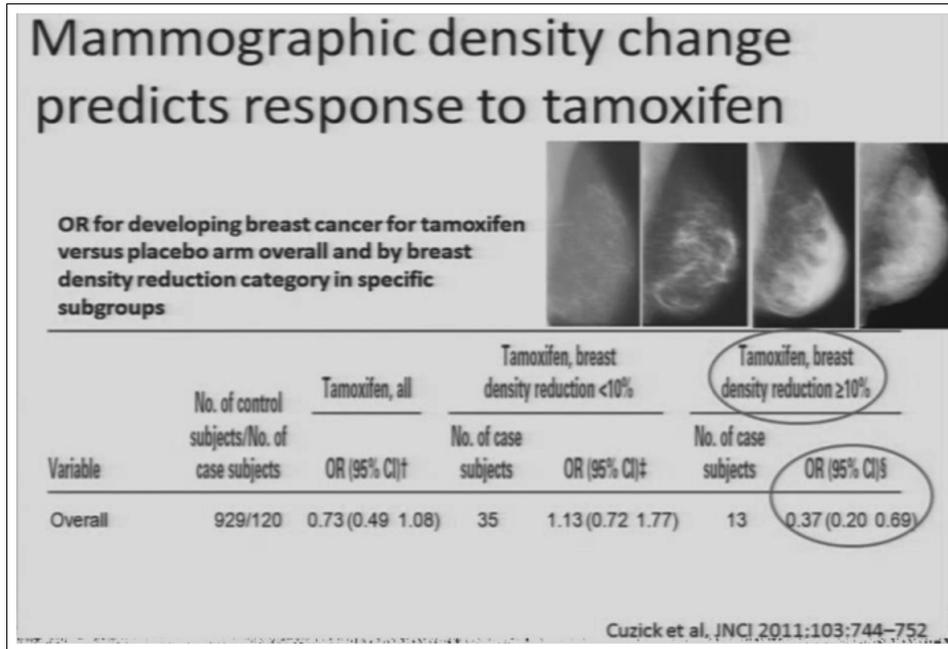


Figura 4. ¿Mamografía como predicción de respuesta a quimioprevención?

cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer y uno de los diagnósticos más temidos en EE.UU.; hoy tenemos el conocimiento y las herramientas para reducir su incidencia; no tenemos más excusas, ¿qué estamos esperando?”

Es una crítica a ellos mismos en EE.UU. que teniendo aprobado el tamoxifeno para quimioprevención, lo usan muy poco. “¿Por qué no usamos lo que tenemos”; “¿si no usamos tamoxifeno vamos a usar exemestano?”

SESIÓN EDUCACIONAL

APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE A LA QUIMIOTERAPIA, ENDOCRINOTERAPIA Y TERAPIAS BIOLÓGICAS
Presentado por Dr. Luca Gianni

Como los próximos trabajos que presentaremos en esta sesión sobre tumores HER2 positivos, fueron en tratamiento neoadyuvante, viene a colación esta presentación del Dr Gianni

de generalidades y estudios preliminares (Figura 5).

Generalidades del tratamiento neoadyuvante

¿Para qué sirve? Puede volver operable un tumor localmente avanzado, puede aumentar las tasas de tratamientos conservadores (aunque esté bastante discutido). ¿Qué es lo que no hace el tratamiento neoadyuvante? No daña.

El *timing* de tratamiento sistémico antes o después de la cirugía no tiene efecto en la supervivencia a largo plazo, de acuerdo a los primeros estudios de tratamiento neoadyuvante como el NSABP-18 y los que siguieron.

Muchos lo consideran "el nuevo laboratorio", permite estudios moleculares de las muestras de tumor y de sangre, antes y después de los tratamientos, y permite *rankear* terapias con estudios de diseño más cortos que los de tratamiento adyuvante y elegir cuál de todas esas drogas las vamos a aplicar después en estudios más gran-

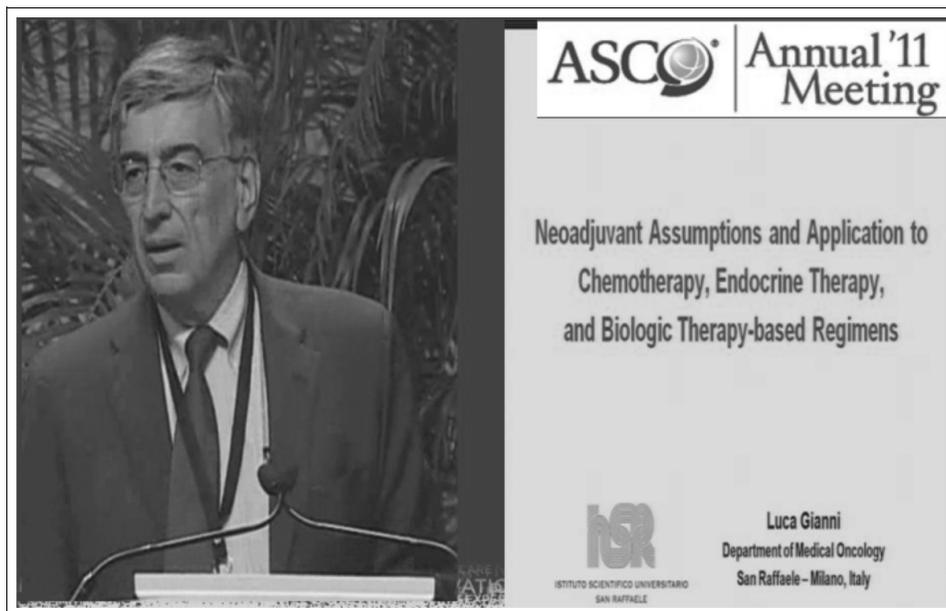


Figura 5. Sesión educacional.
Aplicación del tratamiento neoadyuvante a la quimioterapia, endocrinoterapia y terapias biológicas.

des, con más pacientes y más seguimiento en tratamiento adyuvante.

Definición de respuesta patológica completa

Es fundamental para los trabajos de tratamiento neoadyuvante, ya que es el equivalente a la sobrevida libre de enfermedad de los trabajos de tratamiento adyuvante.

Hay tres definiciones más usadas:

- NSABP, NCA y Milán: ausencia de cáncer invasivo en la mama.
- MD Anderson: ausencia de cáncer invasivo en la mama y en la axila.
- Grupo alemán (German Breast Group): ausencia de cáncer invasivo y de carcinoma in situ, en la mama y en la axila.

Existe una alta tasa de concordancia entre las tres definiciones. Todos los casos identifican pacientes con muy favorable sobrevida libre de enfermedad; o sea, no importa cuál es la que

utilicemos, todas estas definiciones son muy comparables.

Near pathologic response

Respuesta patológica casi completa es cuando queda menos de 1 cm de tumor, muy utilizada en los trabajos con endocrinoterapia.

No es lo mismo la implicancia que representa una respuesta patológica completa en un tumor triple negativo, que en un tumor hormono-dependiente. Los tumores hormonodependientes tienen una tasa de crecimiento mucho más lenta que los triple negativos. Por ello, es muy difícil que lleguen a una respuesta patológica completa, les lleva más tiempo, aunque sea con endocrinoterapia. Pero el beneficio que van a tener estas pacientes suele ser mayor.

En un total de pacientes receptores positivos, HER2 y triple negativas, las triple negativas van a tener más porcentaje de respuestas patológicas completa, pero eso no significa que van a tener mejor sobrevida. El beneficio a largo pla-

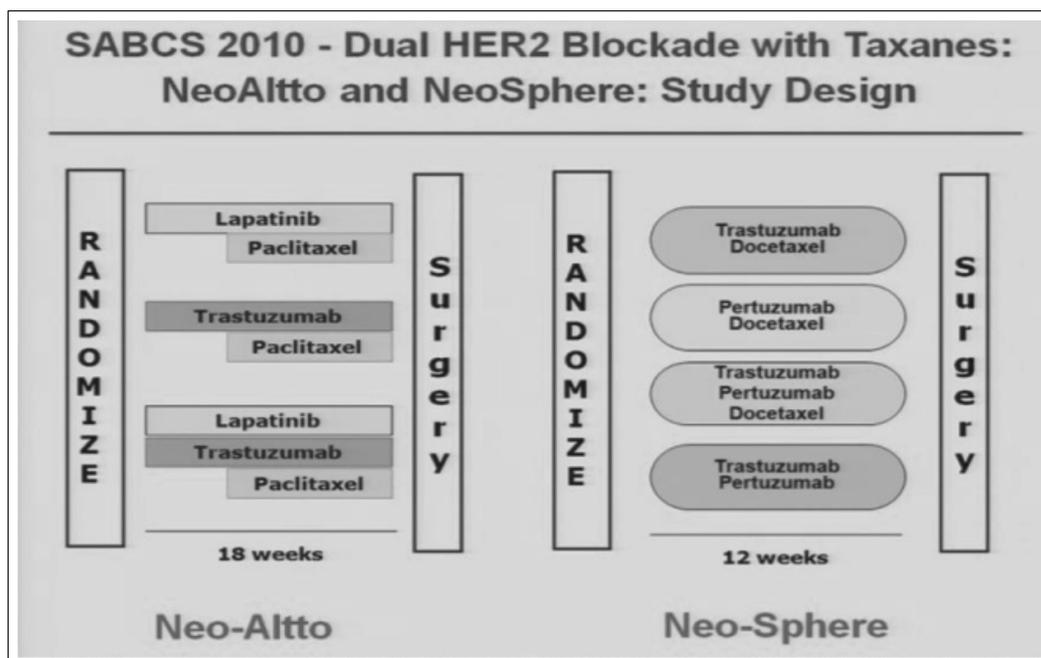


Figura 6. SABCS 2010: Bloqueo dual con taxanos. Diseños de Neo-Altto y Neo-Sphere.

zo va a ser mucho mejor en las receptoras positivas, aunque no tengan tanta respuesta patológica completa. Estos conceptos son de utilidad para analizar los datos de los trabajos que voy a presentar sobre HER2 positivo y hormonoterapia.

También señala que no hay un biomarcador de predicción de beneficio a largo plazo. Hace referencia a dos trabajos preliminares a los tres trabajos de tratamiento neoadyuvante en HER2 positivo que se presentaron en este ASCO.

Estudios Neo-Altto y Neo Sphere

Estos se presentaron en San Antonio 2010, de régimen neoadyuvante con bloqueo dual. Bloqueo dual es cuando bloquean los tumores HER2 con dos drogas biológicas anti-HER2 usadas en combinación. Para *rankear* las drogas por separadas y juntas (Figura 6).

Neo-Altto, tres ramas:

- Una rama de lapatinib / paclitaxel.
- Una rama de trastuzumab / paclitaxel.
- Una de lapatinib con trastuzumab combinados / paclitaxel.

Durante 18 semanas, después la cirugía.

Neo-Sphere, cuatro ramas

- Trastuzumab / docetaxel.
- Pertuzumab / docetaxel.
- Trastuzumab / pertuzumab / docetaxel.
- Trastuzumab / pertuzumab.

Durante 12 semanas y luego cirugía.

Los resultados se observan en la Figura 7. Lo interesante es que cuando hacen el bloqueo

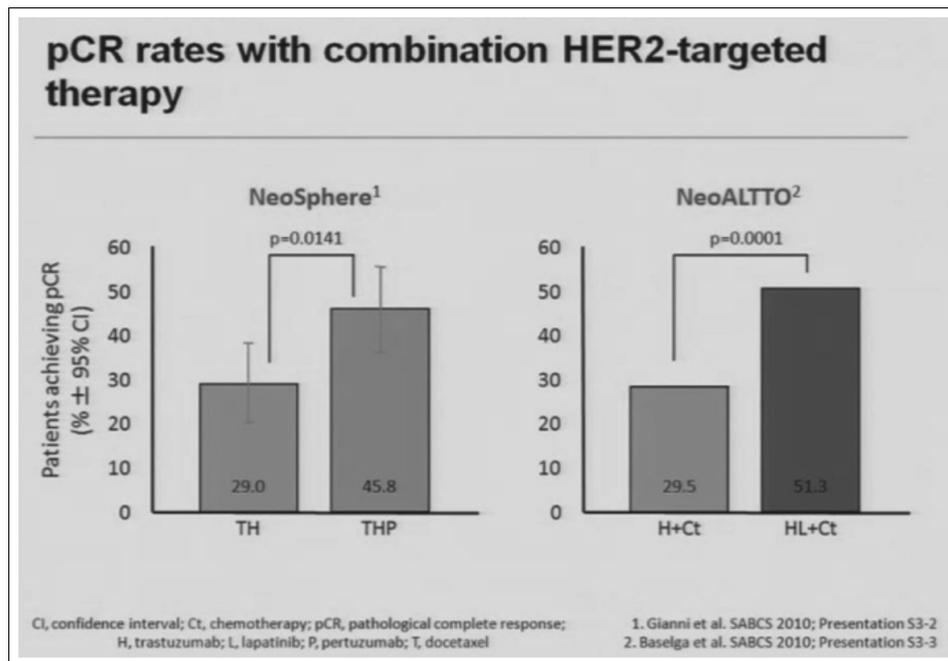


Figura 7. Tasas de respuestas patológicas completas Neo-Sphere y Neo-Altto. SABCs 2010.

dual, comparado a una sola de las drogas biológicas, las respuestas patológicas completas van de un 29% a casi un 50%.

**BLOQUEO DUAL HER2+
ESTUDIO TBCRC 006
TRAZUZUMAB MÁS LAPATINIB Y LETROZOL
SIN QUIMIOTERAPIA**

Presentado por la Dra. Jenny Chang

Estuve involucrada personalmente en la realización de la presentación de este trabajo, ya que en el momento del reclutamiento y resultados, me encontraba trabajando con la Dra. Jenny Chang en el Breast Center de Baylor College of Medicine (Figura 8).

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico fase II neoadyuvante con trastuzumab más lapatinib, en pacientes con

cáncer de mama HER2+, durante 12 semanas, luego cirugía, con o sin tratamiento endocrino posterior con letrozol, si fueran receptores de estrógeno positivos. En tumores de más de 3 cm, o más de 2 cm con axila positiva.

La Dra. Chang abrió resultados de las ramas con quimioterapia en San Antonio 2010 y ésta es la rama con bloqueo dual de trastuzumab y lapatinib, sin quimioterapia, en tratamiento neoadyuvante.

Bases moleculares

El trastuzumab tiene un mecanismo de acción diferente al lapatinib, ella demuestra en estudios que el trastuzumab influye en la apoptosis y en cambio el lapatinib influye más en el descenso del Ki67 (Figura 9).

El Ki67 es un marcador de proliferación y apoptosis de muerte celular.

Por otro lado (y esto no lo explicita en el tra-

BLOQUEO DUAL HER2+

TBCRC 006: Trastuzumab+Lapatinib y Letrozol sin quimioterapia



- Estudio multicéntrico fase II neoadyuvante con Trastuzumab + Lapatinib en pacientes con cáncer de mama HER2+.



Dra. Jenny Chang
Baylor College of Medicine

Figura 8. Selección de trabajos a presentación oral.

- BASADO EN DIFERENTES MECANISMOS DE ACCIÓN DE T Y L
- T BAJA APOPTOSIS
- L BAJA Ki 67
- ¿L ATACA CÉLULAS MADRE?
- MENORES EFECTOS ADVERSOS A LOS ESPERADOS

TBCRC 006: Neoadjuvant Lapatinib & Trastuzumab Without Chemotherapy:

Lapatinib (1000 mg/day)	S u r v e r y
Trastuzumab (4 mg/kg load, 2 mg/kg q-weekly)	

Bx

0	2	8	12
<i>Weeks</i>			

Lap (L) + Tras (T) + Endocrine Rx if ER+

N=66 recruited / 61 analyzed

Chang J, ASCO 2011, Abst. 505

Mechanism of Action: T vs. L

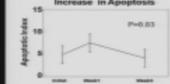
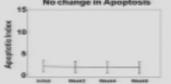
<p style="font-size: x-small;">Trastuzumab:</p> <p style="font-size: x-small;">Increase in Apoptosis P=0.03</p>  <p style="font-size: x-small;">No change in Ki67</p> 	<p style="font-size: x-small;">Lapatinib:</p> <p style="font-size: x-small;">No change in Apoptosis</p>  <p style="font-size: x-small;">Decrease in Ki67 P=0.0001</p> 
--	--

Figura 9. TBCRC 006: Trastuzumab más lapatinib y letrozol, sin quimioterapia.

Rev Arg Mastol 2012; 31(110): 37-53

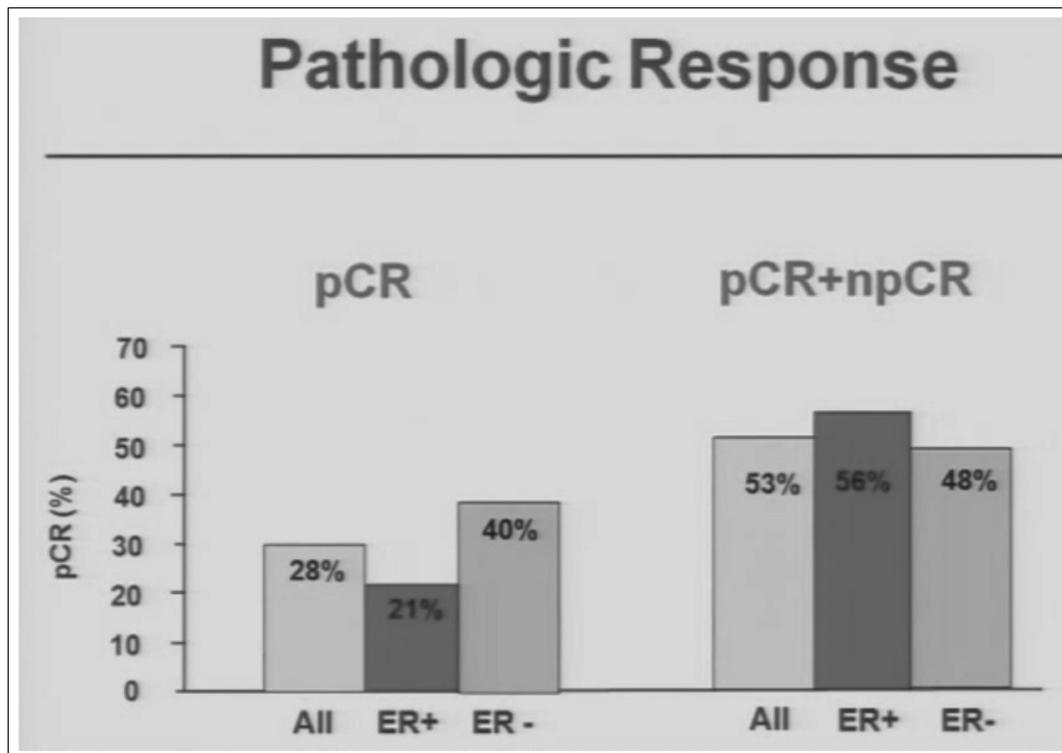


Figura 10. TBCRC 006: Respuestas patológicas completas.

bajo, pero sí en varios trabajos previos) el lapatinib puede tener algún efecto deletéreo en las células madre y por eso podría bajar las tasas de recurrencia posterior, además de conseguir un efecto sinérgico.

Y en los resultados previos de la rama con quimioterapia, tuvieron menos efectos adversos a los que ellos esperaban, especialmente cardiológicos.

Resultados

Fueron 66 pacientes reclutadas con 61 pacientes analizadas (Figura 10).

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

- Todos los tumores: 28%.
- ER+: 21%.
- ER-: 40%.

RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA MÁS CASI COMPLETA (MENOS DE 1 CM DE ENFERMEDAD RESIDUAL)

- Todos los tumores: 53%.
- ER+: 56%.
- ER-: 48%.

Lo compara con resultados del Neo-Altto que también presenta un respuesta patológica completa de 51% en la rama combinada y del Neo-Sphere de 17%.

BLOQUEO DUAL HER2+ TRASTUZUMAB MÁS LAPATINIB CON QUIMIOTERAPIA

Dra. V. Guarneri

Dra. F. Holmes

A continuación, en mismo bloque, se pre-

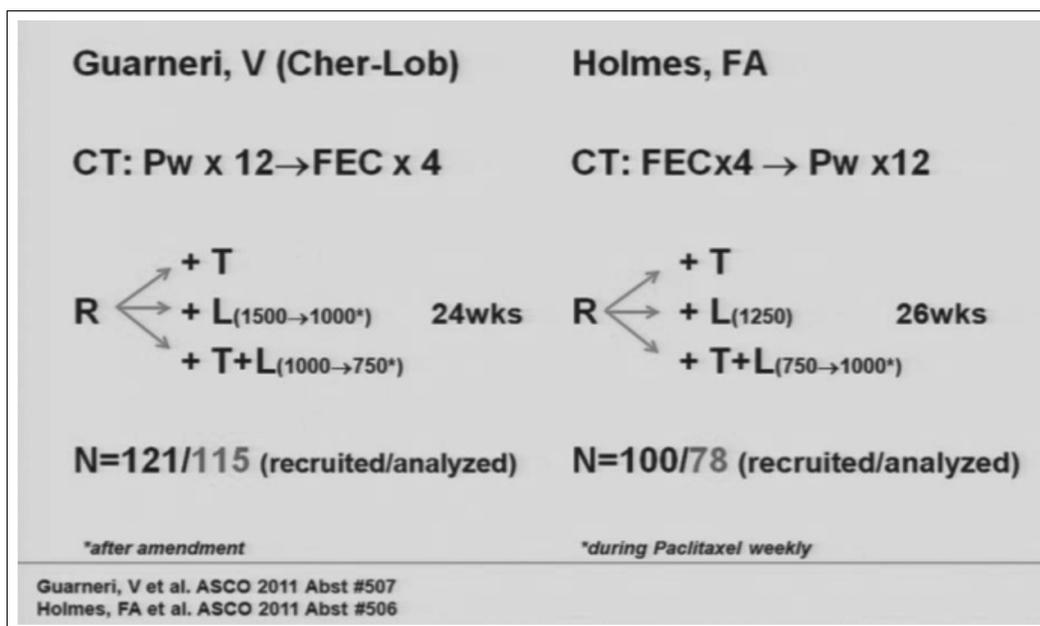


Figura 11. Diseños de tratamiento neoadyuvante bloqueo dual HER2+. Trastuzumab más lapatinib con quimioterapia (abst. 506 y 507).

sentaron el estudio Cher-Lob de la Dra. Guarneri, de Italia, y el de la Dra. Holmes de Texas y otros sitios de EE.UU. El diseño de ambos es similar, hay una rama con trastuzumab, una rama con lapatinib y otra rama de trastuzumab y lapatinib juntos en tratamiento neoadyuvante, asociado con quimioterapia (Figura 11).

Cher-Lob asocia estas ramas con paclitaxel por 12 semanas y después FEC; y el de Holmes al revés, FEC y después paclitaxel.

En el de Guarneri, tuvieron que bajar la dosis de 1.000 a 750 de lapatinib por efectos adversos, y en el de Holmes de 750 la subieron a 1.000.

Las respuestas patológicas completas son superiores en el bloqueo dual, con respecto a cada droga por separado (Figura 12).

También coinciden en que los tumores hormonoindependientes presentaron más respuestas patológicas completas que los tumores hor-

monodependientes.

Discusión

Se comparan el trabajo de la Dra. Chang con el trabajo del Dr. Gianni en Neo Sphere, en donde encuentran respuestas patológicas completas mayores en tumores RE negativos que en RE positivos (Figura 13).

Y una de las explicaciones es, ahora que está de moda, el *Social Networking*, las redes sociales, porque los tumores que poseen una red más extensa de mecanismos, serían menos propensos a una respuesta patológica completa que aquel que no lo tiene. Cuanto más limitada sea la red de contactos que posea o de mecanismos por los cuales puede crecer, obviamente tiene más posibilidades de tener una respuesta patológica completa, lo cual era un punto de vista bastante interesante que lo señaló Holmes en su

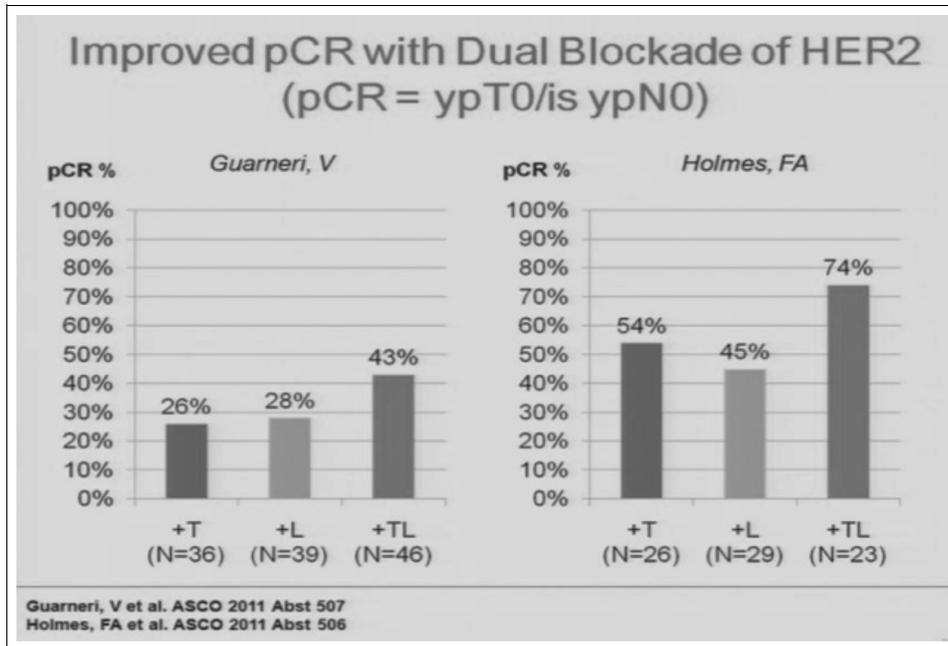


Figura 12. Respuestas patológicas completas comparadas de los dos estudios.

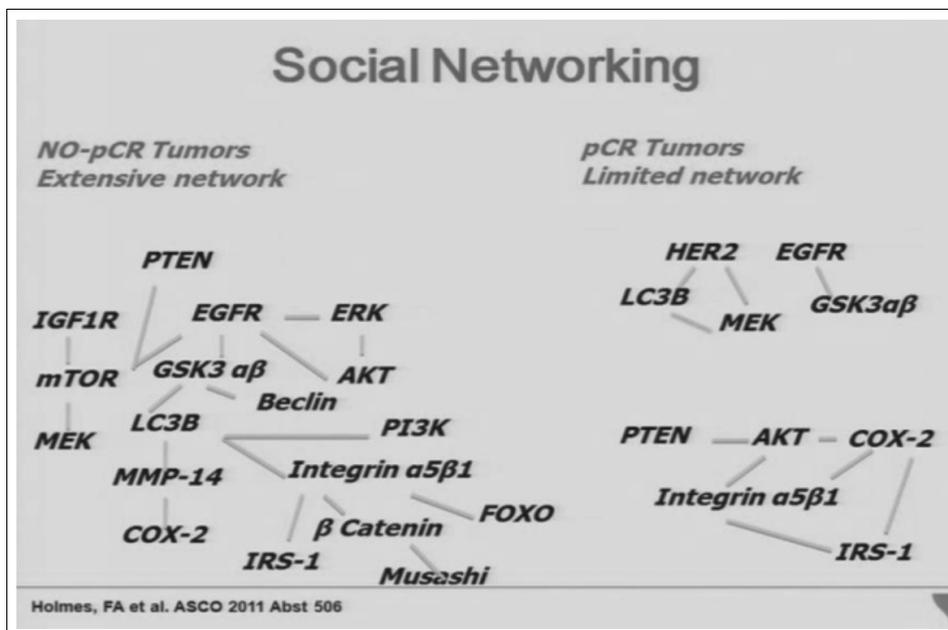


Figura 13. Red social y respuesta patológica completa.

Studies of Lapatinib for HER2+ Breast Cancer Brain Metastases								
Study	Regimen	N	Prior chemo	Prior RT	Response criteria	CNS ORR	TTP/PFS	OS
Lin et al CCR 2009*	L + cape	50	81% with ≥2 T+chemo; PD on lapatinib monotherapy	100%	50% vol NSS, steroids, lack of non- CNS PD	20%	3.6 mo	NR
Boccardo et al, ASCO 2008 (LEAP)	L + cape	138	Prior T required	NR	Investigator- assessed on survey	18%	Median time on study 2.8 mo	NR
Sutherland et al, Br J Ca 2010 (LEAP)	L + cape	34	82% with ≥2 chemo for MBC; prior T required	94%	RECIST	21%	5.1 mo	NR
Metro et al, Ann Oncol 2011	L + cape	22	Median of 2 prior T-based tx for MBC	86%	WHO	32%	5.1 mo	27.9 mo
Lin et al, 2011 submitted*	L+ cape	13	Prior T required	100%	50% vol, NSS, steroids, lack of non- CNS PD	38%	NR	NR
Bachelot et al, ASCO 2011*	L + cape	45	22% with ≥2 T+chemo (31%: no prior T for MBC)	0%	50% vol, NSS, steroids, lack of non- CNS PD	67%	5.5 mo	91% alive at 6 mo

Figura 14. Cáncer de mama HER2+. Metástasis cerebrales. Respuesta volumétrica. Lapatinib más capecitabina antes de radioterapia.

presentación.

**CÁNCER DE MAMA HER2+
METÁSTASIS CEREBRALES
RESPUESTA VOLUMÉTRICA
LAPATINIB MÁS CAPECITABINE
ANTES DE RADIOTERAPIA**

También sobre bloqueo dual en el tratamiento de las metástasis cerebrales (Figura 14). En general, se realiza primero el tratamiento radiante y después el tratamiento sistémico. En este trabajo comenzaron con el tratamiento sistémico uniendo lapatinib con capecitabine y con resultados bastante alentadores, las mediciones son volumétricas con una reducción de 67%, comparado con todos los otros trabajos en donde tuvieron quimioterapias previas y radioterapias previas con resultados del 18% al 38%.

**Conclusiones bloqueo dual
en enfermedad HER2 positiva**

Demuestra ser consistentemente más efectivo en todos los trabajos que se presentaron este año, y puede ser una opción sistémica para el tratamiento de metástasis del sistema nervioso central.

En los tumores HER2 positivo / ER positivo, se pueden beneficiar del bloqueo con inhibidores de aromatasa, aunque las respuestas patológicas completas no parecen ser el marcador más confiable, tal vez haya que buscar otros marcadores para este subgrupo de tumores.

**CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO
CITOTÓXICOS Y TERAPIA LOCAL**

Para el tratamiento de tumores triple negati-

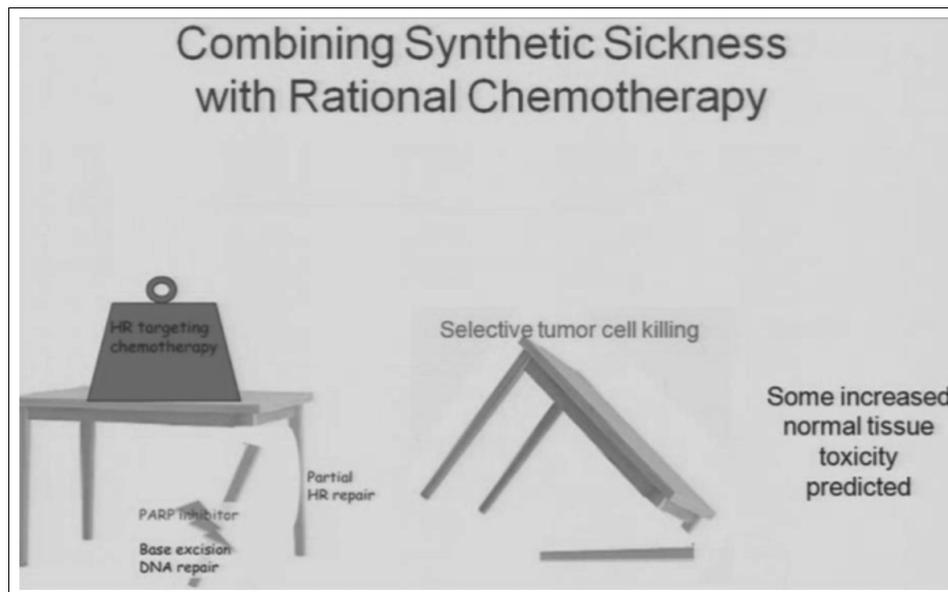


Figura 15. Cáncer de mama triple negativo. Inhibidores de la PARP. Letalidad / enfermedad sintética.

vo se viene nombrando un grupo de drogas llamadas los inhibidores de la PARP (poli adeno ribosa polimerasa). Es una enzima reparadora del ADN (Figura 15). El mecanismo de acción propuesto, al no reparar el daño del ADN, ayuda a la quimioterapia que rompe el ADN con un efecto sinérgico. Es como tratar de quebrar la pata de la mesa, en algunos casos se rompe, pero en otros se afina, y la quimioterapia la termina de romper. A esto se le llama letalidad sintética o enfermedad sintética.

Ese es el objetivo de la combinación de los inhibidores de la PARP con la quimioterapia que rompe el ADN o altera el ADN, como los platinos. Hay mucha discusión sobre cuáles platinos son mejores, si el cisplatino o el carboplatino. Hay discusiones sobre si el bariparib, iniparib, laparib, no son todos lo mismo, aparentemente el iniparib tiene menos efecto como inhibidor de la PARP que los otros dos y éste parece asociarse bien con otra droga que se llama gemcitabina.

Todavía hay mucho para hablar de esto, acá en Argentina no tenemos acceso a este tipo de

drogas y todavía habrá que esperar un poco más para ver los resultados finales.

CLINICAL SCIENCE SYMPOSIUM BIOMARCADORES Ki67 Y SIGNATURAS GENÉTICAS

Presentador: Dr. Mitch Dowsett

Ki67

El Dr. Mitch Dowsett del Royal Marsden Hospital, uno de los que más trabajó en Ki67, enfatizó en la que la proliferación va a ser lo que lidere en las signaturas genéticas desde el MammaPrint, pasando por el Oncotype y muchos nuevos nombres que van a ir apareciendo (Figura 16).

Se presentaron varios trabajos, entre los cuales hubo uno que hablaba del Ki67 como un marcador de beneficio al docetaxel, como predicción de tratamiento a inhibidores de aromataza y seguimiento, por ejemplo en el tratamiento neoadyuvante, para capecitabina. Remarcó la necesidad de confirmación central de Ki67, la

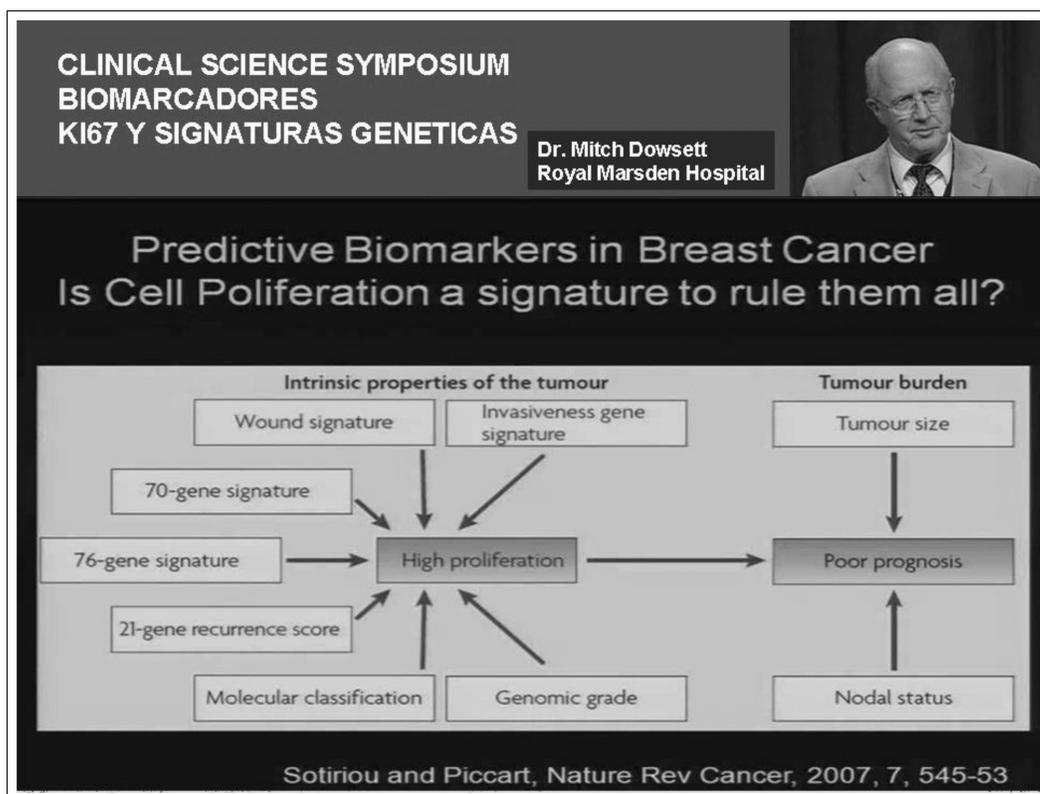


Figura 16

calidad de la determinación es fundamental y las técnicas por inmunohistoquímica deben ser comparables, similar problemática que el HER2.

Signaturas genéticas PAM50

Se presentó una nueva plataforma genética para cáncer de mama que se está comercializando en EE.UU. desde 2011, llamada PAM50.

La comparan con el Oncotype(USA) disponible desde 2004 y validada por varios estudios desde entonces. Oncotype y PAM50 usan tejido en parafina.

Estas signaturas hablan de pronóstico y de predicción a tratamiento, sobre qué pacientes puede evitarse la quimioterapia y tratarlas solamente con terapia endocrina.

Un análisis interesante de este trabajo fue "in

silico". ¿Qué quiere decir in silico?, en la computadora (Figura 17). Este tipo de análisis se está trasformando en una práctica frecuente, gracias a la accesibilidad de datos públicos en Internet sobre los genes y las posibilidades informáticas actuales. Hicieron una comparación entre 8 plataformas genéticas, sobre 594 microchips de affymetrix. Estos microchips o *microarrays* están basados sobre un chip "madre" de affymetrix, que hace los resultados comparables. Los datos de los chip de affymetrix están publicados en la web y uno puede bajar los genes que ellos estudiaron y ver si a nosotros nos resulta de utilidad, y la posibilidad de comparaciones de datos matemáticos e ingresarlo a tablas y hacer sus propios cálculos. Este es el famoso "tsunami" de información que se viene, la problemática es cómo se va a analizar, tantos genes y tantas tablas. ¿A qué conclusión llegaron? Compararon 8 sig-

• Eight gene expression signatures were evaluated on the combined microarray-based data set of 594 Affymetrix arrays: GHI, NKI70, ROT76, IE-IIE, SET, ROR-S, ROR-P and the PAM50-based Proliferation Index (PROLIF).

Signature Name	Symbol	Genes Present	Genes Missing	Reference
Risk of Relapse based on Subtype-only (PAM50)	ROR-S	44	6	Parker et al. JCO 2009
Risk of Relapse based on Subtype and Proliferation (PAM50)	ROR-P	44	6	Nielsen et al. CCR 2010
Proliferation Index (PAM50)	PROLIF	13	1	Nielsen et al. CCR 2010
OncotypeDX®	GHI	21	0	Paik et al. NEJM 2004
Rotterdam-76 signature	ROT76	67/76	0	Wang et al. Lancet 2005
MammaPrint®	NKI70	48	12	van de Vijver et al. NEJM 2002
Index Sens. Endocrine Therapy	SET	156/165	0	Symmans et al. JCO 2010
Estrogen Induced Gene Set	IE-IIE	646	108	Oh et al. JCO 2006

• Each signature was evaluated as a continuous variable, and as group categories, according to the published cutoffs (except PROLIF); note this constitutes an "across platform" analysis.

Figura 17. Se compararon ocho plataformas genéticas. Análisis "in silico".

naturas, de las más representativas, entre las cuales están Oncotype, MammaPrint, la de Rotterdam, etc., y concluyen, entre otras, que los genes superpuestos en las distintas plataformas son muy pocos.

Conclusiones de Mitch Dowsett

Él está de acuerdo en la mayoría de las aseveraciones finales de los autores que presentaron PAM50. Habla de la importancia de la combinación de firmas, por eso en los desarrollos se están agregando nuevas plataformas y las ofrecen en paquete, cuando uno indica el MammaPrint, le ofrecen un paquete de tres nuevas plataformas para analizar en conjunto.

Enfatiza poder identificar a los luminales A, o sea, los tumores hormonopositivos que pueden no necesitar quimioterapia. En su opinión, no cree que PAM50 sea "la plataforma". Habrá

que esperar el advenimiento de plataformas más completas.

SESIÓN EDUCACIONAL

¿CÓMO NOS AYUDARÁ EL PROYECTO GENOMA HUMANO EN LA CLÍNICA DIARIA?

Mutaciones genómicas como mediadoras de sensibilidad y resistencia a terapias blanco

Dr. T. Golub

Se explayó en cómo disminuyó 10.000 veces el costo de un análisis genómico en la última década, la exactitud del diagnóstico de mutaciones ha mejorado en un 95%, y la explosión de datos asociados a ello. ¿Hemos aprendido algo? ¿Algo de esto es relevante para la práctica diaria? Las raras mutaciones puntuales suelen estar

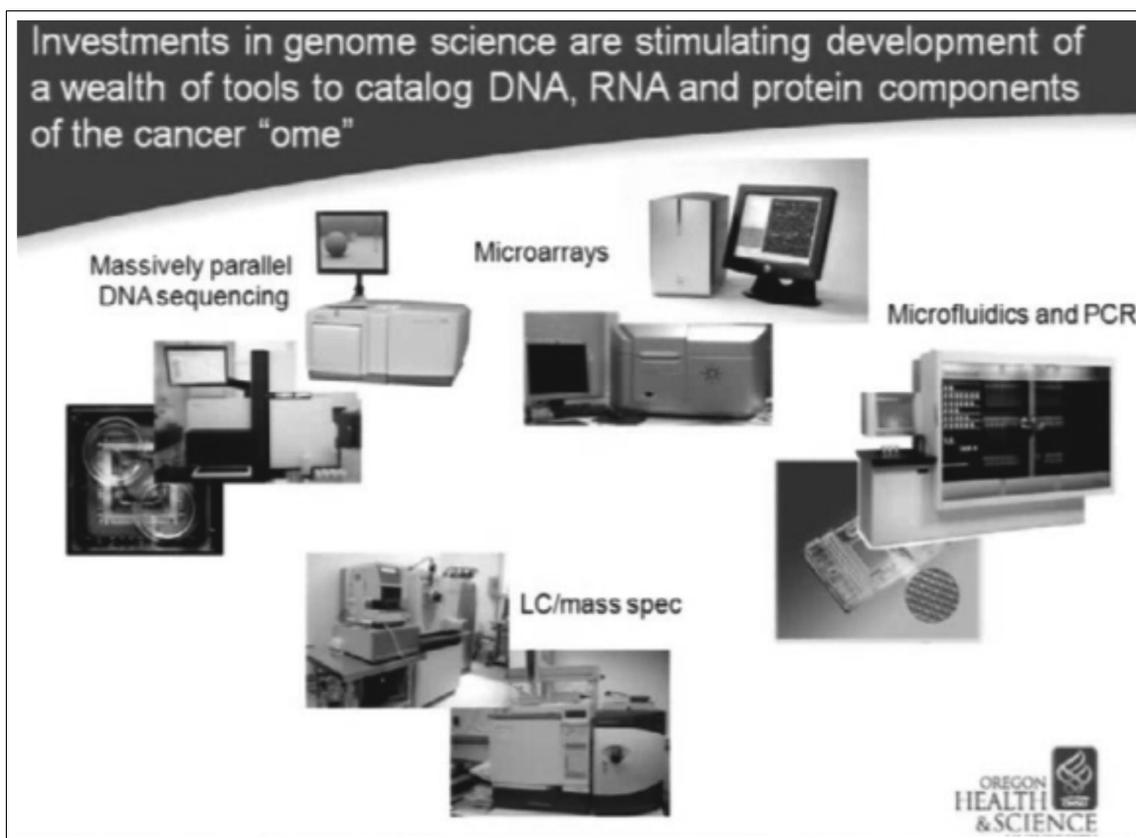


Figura 18. La inversión en ciencia genómica estimula el desarrollo para catalogar ADN, ARN y proteínas de todas las "ómicas".

asociadas a un patrón de mutaciones, y a eso deberían apuntar las investigaciones.

El futuro de la genómica en dirigir las terapias personalizadas del cáncer

Dr. Joe Gray

Habló de su asociación al proyecto I Spy 2, para desarrollar biomarcadores in vitro con líneas celulares, en vez de tejido de pacientes. Agregan al estudio de cada uno de los agentes biológicos utilizados en tratamiento neoadyu-

vante, el estudio de la respuesta en líneas celulares. El objetivo sería encontrar un biomarcador específico para cada agente biológico probado.

La gran inversión en ciencia genómica está estimulando el desarrollo de los estudios de ADN, de ARN, de proteínas, en todas las ciencias "ómicas" (la genómica, la proteómica, la metabolómica). El advenimiento a la práctica diaria del "test genómico de 1.000 dólares", se traduce en el manejo más personalizado y accesible de los pacientes con cáncer (Figura 18).